

BEZIEHUNGEN ZWISCHEN NEKROBIOSIS LIPOIDICA
UND
DIABETES MELLITUS

VORGELEGT VON
JOSEF WÜLLER

1972



Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41554420_0031

AUS DER HAUTKLINIK
DER JOHANNES GUTENBERG-UNIVERSITÄT MAINZ
DIREKTOR: PROF. DR. G.W. KORTING

BEZIEHUNGEN ZWISCHEN NEKROBIOSIS LIPOIDICA
UND
DIABETES MELLITUS

INAUGURAL-DISSERTATION
ZUR ERLANGUNG DER MEDIZINISCHEN DOKTORWÜRDE
EINER HOHEN MEDIZINISCHEN FAKULTÄT
DER JOHANNES GUTENBERG-UNIVERSITÄT
ZU MAINZ

VORGELEGT VON
JOSEF WÜLLER
AUS RECKLINGHAUSEN

MAINZ
1971



Dekan: Prof. Dr. Dr. W. Ketterl

Referent: Prof. Dr. med. R. Denk

Korreferent: Prof. Dr. med. G. W. Korting

Tag der mündlichen

Prüfung: 18.4.1972



gesamtherstellung

ditters bürodienst

mainz

INHALTSVERZEICHNIS

	Seite
1. Einleitung	3
2. Das klinische Bild der Nekrobiosis lipoidica	5
2.1 Makroskopisch	5
2.2 Mikroskopisch	8
3. Ätiologie der Nekrobiosis lipoidica und ihre Beziehung zum Diabetes mellitus	10
4. Krankengut und Methodik	12
4.1 Krankengut	12
4.2 Methodik und Bewertung des i.v. Tolbutamid-Tests	13
5. Ergebnisse	15
5.1 Gruppe A (Patienten mit klinischem Diabetes mellitus)	15
5.1.1 Der klinische Befund der Nekrobiosis lipoidica zum Zeitpunkt der Nachuntersuchung	15
5.1.2 Geschlechts- und Altersverteilung	18
5.1.3 Beziehungen zwischen Dauer und Schweregrad des Diabetes mellitus und dem Auftreten der Nekrobiosis lipoidica	19
5.1.4 Zusammenhang zwischen therapeutischer Beeinflussung des Diabetes mellitus und Befundsänderung der Nekrobiosis lipoidica	21

	Seite
5.2 Gruppe B (Patienten ohne klinischen Diabetes mellitus)	22
5.2.1 Das morphologische Zustandsbild der Nekrobiosis lipoidica zur Zeit der Nachuntersuchung	22
5.2.2 Alters- und Geschlechtsverteilung	24
5.2.3 Tolbutamid-Test	25
5.2.4 Für einen Prädiabetes suspekte Symptome	29
6. Besprechung der Ergebnisse	30
7. Zusammenfassung	37
Literaturverzeichnis	I-V

Lebenslauf

1. EINLEITUNG

Die Verknüpfung bestimmter Hauterkrankungen mit einem Diabetes mellitus beruht auf recht unterschiedlichen Ursachen. So kann zum Beispiel durch Veränderung des Säureschutzmantels sowie eine vermehrte Glucoseausscheidung im Schweiß das Auftreten von Pyodermien und Soormykosen begünstigt werden. Analog zeigen denn auch Nicht-Diabetiker in den intertriginösen Hautbereichen - der Vorzugslokalisation einer Candidasis - gegenüber anderen Hautstellen vermehrt Glucoseablagerungen. Rezidivierende Furunkulosen, Soorerkrankungen sowie ein Pruritus sine materia sollten deswegen stets Anlaß zur Suche nach einem Diabetes mellitus sein (Brehm und Sanei 1968).

Ein weiterer wichtiger Faktor in der Pathogenese von Hauterkrankungen bei Diabetikern ergibt sich aus der Einbeziehung des Hautgefäßsystems in den Krankheitsablauf (Ruszczak 1966). Schon lange bekannt ist in dieser Hinsicht bei Zuckerkranken die auffallende Einstreuung purpurischer Effloreszenzen in primär purpurafreie Krankheitsherde. Ebenso geläufig ist die Disposition des Diabetikers zu arteriellen Durchblutungsstörungen und seine Neigung zur Ausbildung von praetibialen Pigmentflecken und Atrophien (Melin 1964).

Auch das Auftreten einer Nekrobiosis lipoidica zeigt in den weitesten Beobachtungen das Vorliegen eines klinischen Diabetes mellitus an. Als erster berichtete Oppenheim im Jahre 1929 vor der dermatologischen Gesellschaft in Wien über zwei derartige Krankheitsfälle, die er zunächst als "Eigentümliche disseminierte Degeneration des Bindegewebes der Haut bei einem Diabetiker" bezeichnete. Urbach wies

dreißig Jahre später, 1932 an gleicher Stelle, auf eine "neue" Diabetische Stoffwechseldermatose hin. Er beschrieb sie als "Multiple degenerative Gewebsschädigung der Haut mit extracellulären Lipoid-einlagerungen bei einem Fall von schwerem Diabetes". Beide Autoren stimmten in der morphologischen Beurteilung des Hautbefundes weitgehend überein, im Hinblick auf die Pathogenese dieses Krankheitsbildes jedoch vertraten sie, wie später noch ausführlicher dargestellt werden wird, verschiedene Ansichten. Das histologische Substrat der Nekrobiose und Lipoideinlagerungen auf der einen, sowie die Bedeutung des gleichzeitigen manifesten Diabetes mellitus auf der anderen Seite, bewogen Oppenheim zu der Formulierung "Dermatitis atrophicans maculosa lipoides diabetica". Entsprechend nannte Urbach dieses Krankheitsbild "Nekrobiosis lipoidica".

Galt seitdem ein Diabetes mellitus bei der Nekrobiosis lipoidica als *conditio sine qua non*, so berichtete 1935 erstmals Goldsmith von einer 33-jährigen Frau mit Nekrobiosis lipoidica, bei der sich keine Störung im Kohlehydratstoffwechsel nachweisen ließ. Mc. Kenzie (1962) fand bei seinen Untersuchungen an 10 Patienten mit Nekrobiosis lipoidica ohne klinisch manifesten Diabetes mellitus auch keinen Anhalt für einen latenten Diabetes. Komisaruk (1964) stellte fest, daß etwa ein Viertel bis ein Drittel der von ihm untersuchten Nekrobiosis lipoidica-Fälle keine Abweichungen von der Norm im Kohlehydratstoffwechsel aufwiesen.

Bis heute ist deshalb die Frage, ob die Nekrobiosis lipoidica Diabetes mellitus zugehörig ist, oder ob es sich um zwei wesensunterschiedliche Krankheitsformen mit zufälligem Zusammentreffen handelt, nicht endgültig entschieden.

2. DAS KLINISCHE BILD DER NEKROBIOSIS LIPOIDICA

2.1 Makroskopisch

Eine Nekrobiosis lipoidica lokalisiert sich typischerweise an den Streckseiten der Unterschenkel. So fand Boldt (1939) bei 35 aus der Literatur gesammelten Krankenberichten zur Hälfte und bei 16 eigenen zu etwa dreiviertel einen ausschließlichen Befall der Unterschenkel. Wesentlich genauere Zahlenangaben zur Häufigkeit bestimmter Lokalisationen gaben Heite und Scharwanke (1959). Beide Autoren fanden bei 180 aus dem Schrifttum zusammengestellten Fälle folgende Herdverteilungen: 178-mal waren die Beine, 34-mal die Arme, 11-mal der Stamm und 2-mal Kopf und Hals befallen.

Bei all diesen Beobachtungen ergab sich bezüglich der Geschlechtsverteilung ein Verhältnis von 2 : 1 zwischen weiblichen und männlichen Geschlecht. Bezüglich der Frage nach der Bevorzugung eines bestimmten Lebensalters fand sich überwiegend ein auffälliger Frühgipfel um das 30. Lebensjahr, beziehungsweise Spätgipfel um das 50. Lebensjahr (Boldt 1939).

Bei den verschiedenen Autoren ließ sich insgesamt eine weitgehende Übereinstimmung in der makroskopischen Beschreibung der Nekrobiosis lipoidica feststellen (Oppenheim 1930, Urbach 1932, Goldsmith 1935, Boldt 1939). Die Krankheitsherde bestehen überwiegend in scharfumschriebenen, linsen- bis münzgroßen, wenig bis halbkugelig vorgewölbten derben Infiltraten von roter, braunroter oder blauroter Farbe. Später weist das dann eingesunkene Zentrum einen gelbweißen Farbton auf. Die Oberhaut läßt anfangs nur gelegentlich eine geringgradige Schuppung erkennen. Das Wachstum des einzelnen Herdes erfolgt durch peripher

Apposition neuer Knötchen (Abb. 1). Häufig finden sich lang ausgezogene Teleangiektasien in der Herdmitte. Nach mehrmonatiger Bestandsdauer wird die Oberhaut straff atrophisch, sehnig glänzend und neigt zu Ulzerationen, die dann typischerweise wie ausgestanzt aussehen. Oppenheim (1929) hat die Ausbildung einer Nekrobiosis lipoidica in drei aufeinanderfolgende Stadien eingeteilt:

- 1.) Entstehung roter Papeln
- 2.) Auftreten eines gelbroten Infiltrates
- 3.) Reparation in Form einer terminalen, straffen Atrophie.

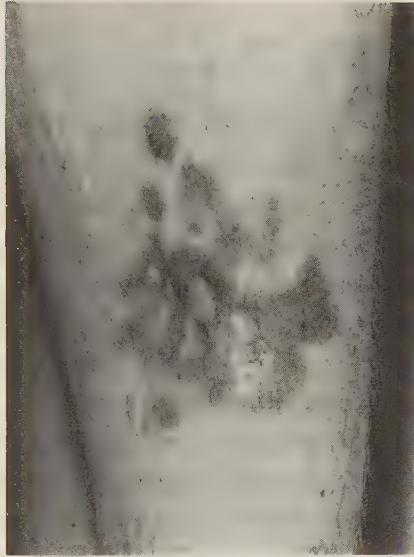


Abb. 1. Nekrobiosis lipoidica an der Unterschenkelstreck-
seite eines 29-jährigen Diabetikers.

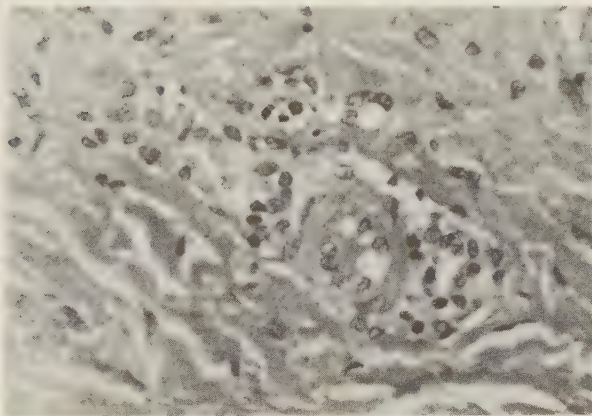


Abb. II. Gefäß aus einem Nekrobiosis lipoidica-Herd
mit Gefäßwandverdickung und Intimaquellung.

2.2 Mikroskopisch

Die erste ausführliche histomorphologische Bearbeitung der Nekrobiosis lipoidica verdanken wir Urbach (1932). In den Krankheitsherden sind beträchtliche Gefäßerweiterungen im Papillarkörper und in den subpapillären Schichten zu beobachten. Die Gefäßwände sind verdickt, ihre Intima ist stellenweise bis zum vollständigen Lumenverschluß aufgequollen. In den mittleren und tiefen Schichten des Coriums ist das Bindegewebe umschrieben in schollige, sich ungleichmäßig mit Eosin anfärbende Massen umgewandelt. Die Nekrobiose selbst wird von einem Infiltrat aus Lymphocyten sowie vor allem Fibroblasten palisadenartig umgeben. Gerade die Nekrobiose gilt als ein besonders kennzeichnendes histologisches Merkmal der Nekrobiosis lipoidica, während eine totale Nekrose bisher erst einmal von Korting und Nürnberger (1966) beschrieben wurde. Ihr Ausprägungsgrad unterliegt allerdings deutlichen Schwankungen. Als typisch wird die Umwandlung der kollagenen Faserbündel zu homogenen, fragmentierten Schollen oder Balken mit frühzeitig einsetzendem Kernzerfall bis völligem Kernschwund angesehen (Urbach 1932, Boldt 1939, Muller und Winkelmann 1966). Besonders stark soll auch das elastische Fasersystem in den nekrobiotischen Herden geschädigt sein, da es entweder völlig geschwunden oder nur noch verplumpt nachweisbar ist. Das zuvor erwähnte perinekrobiotische Infiltrat kann sowohl rein lymphocytär, wie auch aus Epitheloidzellanhäufungen in Verbindung mit Riesenzellen aufgebaut sein (Rollins und Winkelmann 1960). Boldt (1939) berichtet in einigen Fällen von einem besonderen Reichtum des Infiltrates an eosinophilen Zellen. Muller und Winkelmann (1966) unterschieden dem histologischen Substrat nach drei Formen der Nekrobiosis lipoidica und zwar:

- a) eine palisadenartig-granulomatöse Form
- b) eine tuberculoide Form
- c) eine intermediäre Form.

Die palisadenartig-granulomatöse Form soll häufiger bei dem Vorliegen eines Diabetes mellitus, die beiden anderen Formen häufiger bei nicht nachweisbarer Störung des Kohlehydratstoffwechsel anzutreffen sein.

Zusammenfassend läßt sich sagen, daß der Nekrobiosis lipoidica in ihren einzelnen Komponenten zwar kein spezifisches, aber in der Gesamtheit doch wohl meist charakteristisches makroskopisches und mikroskopisches Bild zugrunde liegt. Differentialdiagnostisch müssen von der Nekrobiosis lipoidica makroskopisch abgegrenzt werden:

Ein Granuloma anulare, Sarcoidose-Granulome, ein Erythema induratum Bazin, die Morphaea und das papulonekrotische Tuberkuloid. In den meisten Fällen erlaubt schon das klinische Bild eine Unterscheidung und nur in seltenen Zweifelsfällen muß auf den histomorphologischen Befund zurückgegriffen werden.

3. ÄTIOLOGIE DER NEKROBIOSIS LIPOIDICA UND IHRE BEZIEHUNG ZUM DIABETES MELLITUS

Entscheidende Bedeutung bei der Diskussion hinsichtlich Ätiologie und Pathogenese der Nekrobiosis lipoidica kommt dem Diabetes mellitus zu. Hier ergeben sich bis heute sehr unterschiedliche Anschauungen. Dabei werden vorwiegend zwei Meinungen vertreten, von denen die eine der Nekrobiosis lipoidica nosologische Selbständigkeit zuspricht (Goldsmith 1935, Michelson und Laymon 1936 und 1957, Schuermann 1939, Staudisch und Troy 1960), während die andere in der Nekrobiosis lipoidica eine Komplikation des Diabetes mellitus sieht, zumindest aber als Entstehungsursache einen latenten Diabetes mellitus voraussetzt (Oppenheim 1930, Urbach 1932, Boldt 1939, Corti 1959, Dowling 1953). Urbach sprach in diesem Zusammenhang von einer durch den Diabetes mellitus bedingten toxischen Gefäßschädigung. Im Mittelpunkt steht die Nekrobiose als Folge einer lokalen Ernährungsstörung.

Gottron (1938) sah darüberhinaus in einem labilen Hypertonus der terminalen Strombahngebiete eine wichtige Voraussetzung bei der Ausbildung einer Nekrobiose.

Weitere pathogenetischen Teilfaktoren bei der Entstehung der Nekrobiosis lipoidica könnten auf immunbiologischem Gebiet zu suchen sein, wie die Untersuchungen von Denk (1964), Ribuffo u. Mitarb. (1967) und Jilek und Jezkova (1968) nahelegen. Die Verfasser vermuten nach dem Auffinden von Antikörpern gegen Humaninsulin einen Zusammenhang zwischen homologen Insulinantikörpern und den lokalen Gefäßveränderungen.

Scheffler und Hagen (1956) berichten über die allergische Natur einer entzündlich-infiltrativen Hautveränderung an den Injektionsstellen nach Behandlung mit Depot Insulin. Histologisch handele es sich um eine Nekrobiosis lipoidica.

Bisher scheiterte der sichere Nachweis oder Ausschluß einer diabetischen oder latentdiabetischen Kohlehydratstoffwechselstörung bei Patienten mit einer Nekrobiosis lipoidica an der Anwendung verfeinerter Untersuchungsmethoden. Eine Reihe von Untersuchern konnte nun zeigen, daß sich mit der verbesserten Methodik auch die Zahl der Nekrobiosis lipoidica-Patienten ohne Diabetes mellitus oder dessen Vorstadien ständig verringert (Ribuffo u.a. 1967).

Aufgabe dieser Arbeit ist eine Nachuntersuchung aller Kranken der Mainzer Universitäts-Hautklinik mit einer Nekrobiosis lipoidica auf das Vorliegen einer manifesten - oder latentdiabetischen Kohlehydratstoffwechsellaage.

4. KRANKENGUT UND METHODIK

4.1 Krankengut

Die vorliegende katamnestische Untersuchung erfaßt alle Kranken der Mainzer Universitäts-Hautklinik mit der Diagnose Nekrobiosis lipoidica aus den Jahren 1947 - 1970. Es finden sich 18 Patienten mit histologisch bestätigter Diagnose. Vier weitere Patienten werden unberücksichtigt gelassen, weil von ihnen nur unvollständige Untersuchungsbefunde vorliegen und sie darüber hinaus auch nicht mehr zu der Nachuntersuchung erschienen sind.

Die Einteilung erfolgt in zwei Gruppen (A und B), wobei in Gruppe A die Patienten mit klinisch manifestem Diabetes mellitus zusammengefaßt sind, während die Patienten der Gruppe B bei der Erstuntersuchung keine diabetogene Stoffwechselstörung aufwiesen. Innerhalb der einzelnen Gruppen interessieren darüberhin folgende Punkte:

- | | |
|----------|--|
| Gruppe A | <ol style="list-style-type: none">1. Der klinische Befund der Nekrobiosis lipoidica zum Zeitpunkt der Nachuntersuchung2. Geschlechts- und Altersverteilung3. Beziehungen zwischen Dauer und Schweregrad des Diabetes mellitus und dem Auftreten der Nekrobiosis lipoidica4. Zusammenhang zwischen therapeutischer Beeinflussung des Diabetes mellitus und Befundsänderung der Nekrobiosis lipoidica |
|----------|--|

- Gruppe B
1. wie A 1
 2. wie A 2
 3. Tolbutamid-Test
 4. Für einen Prädiabetes suspekta Symptome

4.2 Methodik und Bewertung des i. v. Tolbutamid-Testes

Bei allen Probanden mit normalen Nüchternblutzuckerwerten (also den Patienten der Gruppe B) wird der i. v. Tolbutamid-Test nach Unger und Madison (1958) angewandt. Nach der Bestimmung des Nüchternblutzuckers (Hagedorn - Jensen - Methode) erhält der Patient jeweils den Inhalt einer Ampulle Tolbutamid (5% in 20 ml = 1 g) langsam und gleichmäßig in die Armvene injiziert. In Abständen von 20, 30, 40 und 60 Minuten nach der Injektion erfolgen Blutentnahmen zur Blutzuckerbestimmung.

Die Auswertung der Tolbutamid-Belastung geschieht nach dem Verfahren von Knick und Lange (1964). Dazu werden die Blutzuckerwerte in mg% auf halblogarithmisches Papier mit linearer Zeitachse eingetragen. Logarithmischer Maßstab: Zehnerpotenz = 9 cm, Maßstab der linearen Abszisse beliebig. Verbindung von Nüchternwert und 60 Minuten-Wert durch eine Hilfslinie, Ausmessen der senkrechten Differenzen zwischen Kurve und Hilfslinie in cm bei 20-30- und 40 Minuten, sowie als graphische Interpolation bei 10- und 50 Minuten. Differen-

zen von Blutzuckerwerten unterhalb der Verbindungslinie erhalten ein negatives, oberhalb der Verbindungslinie ein positives Vorzeichen. Die Summe der gesamten Differenzen werden von Knick und Länge als T_3 - Wert bezeichnet. Dabei spricht ein T_3 -Wert $\geq -1,5$ für pathologische-, ein T_3 -Wert $\leq -1,5$ für normale Verhältnisse bezüglich des Kohlehydratstoffwechsels.

5. ERGEBNISSE

5.1 Gruppe A (Patienten mit klinischem Diabetes mellitus)

5.1.1 Der klinische Befund der Nekrobiosis lipoidica zum Zeitpunkt der Nachuntersuchung

Die einzelnen Angaben sind in Tab. I zusammengestellt. Die Nekrobiosis lipoidica findet sich in 16 von 18 Fällen an den Streckseiten der unteren Extremitäten, lediglich einmal konnte ein Befall des rechten Ellenbogens und des Handrückens beobachtet werden. Die Zahl der Einzelherde schwankt zwischen einem und vier. Die Größe der Nekrobiosis lipoidica-Herde zeigt Abmessungen zwischen 0,5 x 0,2 cm und 3,5 x 4,4 cm. Geringgradige Ulzerationen sind in fünf Fällen zu beobachten. Nach Angaben der Kranken treten diese schon nach geringfügigen Traumen auf. Spontanheilungen der Nekrobiosis lipoidica insgesamt oder auch nur einzelner Herde werden von den Patienten verneint. Dagegen kam es in sieben von zehn Fällen zu einer langsam fortschreitenden Ausdehnung der Herde. Das klinische Bild der einzelnen Krankheitsherde entspricht dem in Abschnitt 2.1 beschriebenen weitgehend.

Eine histologische Untersuchung der Nekrobiosis lipoidica-Herde war bei allen Patienten der Gruppe A möglich. Die Epidermis ist unter Verlust des normalen Epidermis-Corium-Reliefs deutlich atrophisch ausgezogen. In den mittleren und tiefen Schichten des Coriums finden

sich multiple, zum Teil bandförmig parallel zur Oberfläche angeordnete nekrobiotische Zonen, in deren Bereich die kollagenen Bündel verquollen und strukturlos erscheinen. In nach van Gieson gefärbten Schnitten lassen sie die rote Farbe vermissen und erscheinen schmutzig-gelb. In diesen Gewebsabschnitten fehlen die elastischen Fasern, während sie in den Randbereichen verplumpt und zerbrochen aussehen. Intakte Zellkerne kommen nicht zur Darstellung. Dichte Infiltrate aus Lymphocyten, Fibroblasten und Histiocyten bestehend, säumen die nekrobiotischen Bezirke. In den Zentren der Nekrobiose finden sich mehr feintropfige, in den Randgebieten mehr grobtropfige Lipoideinlagerungen. Deutliche Veränderungen in Form einer Intimafibrose, Verdickung der Elastica interna und einer Aufsplitterung der Media kommen zur Beobachtung. Die Lumina einzelner Gefäße sind eingeengt und teilweise verschlossen.

GRUPPE A

Name	Sitz der Herde	Zahl der Herde	Größe der Herde	Ulcera	Spontanrückbildung	Tendenz zur Ausdehnung
1. Karl W.	Schienbein	2	0,5 x 0,2 2 x 3	nein	nein	ja
2. Rainer E.	Schienbein	3	1 x 1,1 x 2, 2 x 2	nein	nein	ja
3. Gertrud St.	Handrücken	1	3, 5 x 4,4	nein	nein	nein
4. Katharina W.	Schienbein Fußrücken	3	1 x 1,1 x 2, 2 x 2	ja	nein	ja
5. Hannelore H.	Fußrücken	1	2 x 2	nein	nein	ja
6. Susanne Sp.	Schienbein	2	1 x 2,2 x 2	ja	nein	ja
7. Elise A.	Schienbein	3	1 x 1,2 x 2, 2 x 3	ja	nein	ja
8. Christel M.	Ellenbogen	1	1 x 2	nein	nein	nein
9. Pauline D.	Schienbein Fußrücken	4	1 x 1,2 x 2, 2 x 3,3 x 3	ja	nein	ja
10. Helga L.	Schienbein	2	1 x 3,3 x 4	ja	nein	ja

Tab. 1 Klinische Befunde der Nekrobiosis lipoidica-Herde zum Zeitpunkt der Nachuntersuchung

5.1.2 Geschlechts- und Altersverteilung

Für die Altersgruppierung werden wegen der kleinen Patientenzahl nur die Unterteilungen bis 20 Jahre, 21 bis 40 Jahre und 41 bis 60 Jahre gewählt, und zwar einmal die der Gruppe A in Tab. II in Gegenüberstellung des Gesamtkrankengutes Tab. III.

Dabei ergibt sich folgendes Bild:

Alter bei Manifesta- tion der N.I.	♀	♂	Σ
bis 20 Jahre	0	1	1
21 bis 40 Jahre	4	1	5
41 bis 60 Jahre	4	0	4
Σ	8	2	10

Tab. II Manifestationsalter und Geschlechtsverteilung der Nekrobiosis lipoidica-Patienten mit klinischem Diabetes mellitus (= Gruppe A).

Alter bei Manifesta- tion der N.I.	♀	♂	Σ
bis 20 Jahre	0	2	2
21 bis 40 Jahre	8	2	10
41 bis 60 Jahre	6	0	6
Σ	14	4	18

Tab. III Manifestationsalter und Geschlechtsverteilung im Gesamtkrankengut.

5.1.3 Beziehungen zwischen Dauer und Schweregrad des Diabetes mellitus und dem Auftreten der Nekrobiosis lipoidica

Die Aufteilung nach dem Manifestationsalter des Diabetes mellitus ergibt die in Tab. IV angegebene Verteilung.

Alter bei Diabetes mellitus Erkennung	♀	♂	Σ
bis 20 Jahre	1	1	2
21 bis 40 Jahre	6	1	7
41 bis 60 Jahre	1	0	1
Σ	8	2	10

Tab. IV Manifestationsalter und Geschlechtsverteilung des klinischen Diabetes mellitus der Pat. mit Nekrobiosis lipoidica.

GRUPPE A

Name	Alter bei Nach- untersuchung	Dauer des Diabetes mellitus	Dauer der Nekro- biosis lipoidica	Therapie	Nüchtern- blutzucker	Erbliche Belastung
1. Karl W.	39	seit 32.LJ.	seit 34.LJ.	3 Drg. Biguanid	154 mg%	I. Grades
2. Rainer E.	19	seit 19.LJ.	seit 18.LJ.	36 E.Dep. Insulin	165 mg%	I. Grades
3. Gertrud St.	36	seit 29.LJ.	seit 33.LJ.	52 E Dep. Insulin	295 mg%	II. Grades
4. Katharina W.	46	seit 42.LJ.	seit 45.LJ.	2 Drg. Biguanid	175 mg%	keine
5. Hannelore H.	37	seit 28.LJ.	seit 36.LJ.	28 E Dep. Insulin	172 mg%	I. Grades
6. Susanne Sp.	53	seit 37.LJ.	seit 51.LJ.	3 Drg. Biguanid	142 mg%	keine
7. Elise A.	72	seit 32 LJ.	seit 57.LJ.	3 Drg. Biguanid	168 mg%	keine
8. Christel M.	34	seit 25.LJ.	seit 29.LJ.	36 E Dep. Insulin	184 mg%	II. Grades
9. Pauline D.	63	seit 26.LJ.	seit 59.LJ.	2 Drg. Biguanid	178 mg%	I. Grades
10. Helga L.	27	seit 19.LJ.	seit 24.LJ.	64 EDep. Insulin	442 mg%	keine

Tab.V Ergebnisse bezüglich Dauer der Nekrobiosis lipoidica, Dauer des Diabetes mellitus, der Therapie,
des Nüchternblutzuckers und der erblichen Belastung

5.1.4 Zusammenhang zwischen therapeutischer Beeinflussung des Diabetes mellitus und Befundsänderung der Nekrobiosis lipoidica

Alle 10 Personen der Gruppe A stehen unter ständiger ärztlicher Kontrolle und sind jeweils auf Diabeteskost sowie orale Antidiabetika oder Insulin eingestellt; im ersteren Fall auf Biguanide, im zweiten auf Depot-Insulin. Da keine eigenen Verlaufsbeobachtungen vorliegen, ist eine Beantwortung dieser Fragestellung von den Aussagen der Probanden abhängig. Danach ergibt sich, daß sich das morphologische Bild der Nekrobiosis lipoidica über große Zeiträume stationär gehalten hat, also auch bei guter Diabetesführung keine Abheilung eintrat.

So berichtet ein Patient in diesem Zusammenhang, daß auch während seines, infolge eines längeren Auslandsaufenthalts schlecht eingestellten Diabetes mellitus, keine Verschlechterung der Nekrobiosis lipoidica zu beobachten war. In einem weiteren Fall jedoch kann trotz guter Einstellung des Diabetes mellitus eine Progredienz der Nekrobiosis lipoidica nicht übersehen werden.

5.2 Gruppe B (Patienten ohne klinischen Diabetes mellitus)

5.2.1 Das morphologische Zustandsbild der Nekrobiosis lipoidica zur Zeit der Nachuntersuchung

Die Gruppe B umfaßt 8 Personen, 6 Frauen und 2 Männer, die an einer Nekrobiosis lipoidica erkrankt sind, ohne jedoch einen klinisch manifesten Diabetes mellitus aufzuweisen. Die einzelnen klinischen Befunde sind in Tab. VI aufgeführt. Die Hautveränderungen dieser Patientengruppe lokalisiert sich ausschließlich an den unteren Extremitäten. In fünf von acht Fällen an den Streckseiten der Unterschenkel, in zweien über Schienbein und Fußrücken und in einem Fall nur am Fußrücken. Die Zahl der Nekrobiosis lipoidica-Herde liegt zwischen zwei und sechs, von denen einzelne eine Größenausdehnung bis zu 8 x 8 cm erreichen. In der Hälfte der Fälle können Ulzerationen in den Herdmitten beobachtet werden. Spontanrückbildungen kommen nicht vor, dagegen werden von allen Patienten Angaben über die langsam fortschreitende Ausdehnung der Krankheitsherde gemacht. Das makro- und histomorphologische Zustandsbild der Nekrobiosis lipoidica zeigt zum Zeitpunkt der Nachuntersuchung gegenüber den Befunden der Gruppe A keine auffälligen Abweichungen.

GRUPPE B

Name	Sitz der Herde	Zahl der Herde	Größe der Herde in cm	Ulcerationen	Spontanrückbildung	Tendenz zur Ausdehnung
1. Walter Sch.	Unterschenkel	3	2,5 x 4,3 x 3, 3 x 4	nein	nein	ja
2. Dieter S.	Fußrücken	2	8 x 8, 9 x 10	nein	nein	ja
3. Käthe Sch.	Unterschenkel	6	2 x 2bis 4 x 5	ja	nein	ja
4. Elisabeth J.	Unterschenkel	4	1 x 1bis 4 x 3,5	ja	nein	ja
5. Anneliese E.	Unterschenkel Fußrücken	4	2 x 2, 2 x 3, 1 x 3, 1,5 x 3	nein	nein	ja
6. Helga B.	Unterschenkel Fußrücken	6	2 x 3, 2,5 x 3,3x3 1,5x3, 2x2, 2 x 3	ja	nein	ja
7. Käthe V.	Unterschenkel	2	1 x 3, 2 x 2	nein	nein	ja
8. Gertrude H.	Unterschenkel	4	2,5 x 2,2 x 3, 2 x 4,3 x 3	ja	nein	ja

Tab. VI Klinische Befunde der Nekrobiosis lipoidica-Herde zum Zeitpunkt der Nachuntersuchung

5.2.2 Alters- und Geschlechtsverteilung

Wie schon in 5.1.2 werden drei Unterteilungen gewählt.

Dabei ergibt sich folgendes Bild:

Alter bei Manifesta- tion der N.L.	♀	♂	Σ
bis 20 Jahre	0	1	1
21 bis 40 Jahre	4	1	5
41 bis 60 Jahre	2	0	2
Σ	6	2	8

Tab. VII Manifestationsalter und Geschlechtsverteilung der Nekrobiosis lipoidica-Patienten ohne klinischen Diabetes.

Die Gegenüberstellung zum Gesamtkrankengut zeigt die Tab. III und zur Gruppe A Tab. II.

5.2.3 Tolbutamid-Test

Die acht Patienten der Gruppe B werden einem i.v. Tolbutamid-Test unterzogen. Dabei ergeben sich zunächst für sieben Patienten Nüchternblutzuckerwerte zwischen 74 und 108 mg%.

Lediglich ein Proband weist einen erhöhten Nüchternblutzuckerwert von 156 mg% auf. Anschließend wird der i.v. Tolbutamid-Test nach Unger und Madison durchgeführt und nach dem graphischen Auswertungsverfahren von Knick und Lange der jeweilige " T_3 " - Wert ermittelt. In vier der acht Fälle ergibt sich ein T_3 -Wert zwischen -1,5 und einem Wert mit positiven Vorzeichen, nämlich: - 0,9; - 0,1; - 0,05; + 0,2 (Tab. VIII und Abb. III). Diese Werte sind als pathologisch im Sinne einer diabetischen Stoffwechsellage zu bewerten. Die übrigen Patienten weisen einen niedrigeren T_3 -Wert als -1,5 auf (Tab. VIII und Abb. IV), was für einen ungestörten Kohlehydratstoffwechsel spricht.

GRUPPE B

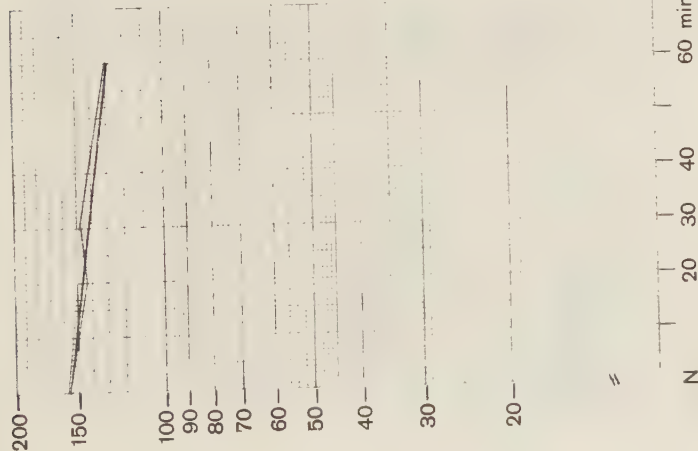
Name	Alter bei Nach- untersuchung	Dauer der Nekro- brosis lipidica	Nüchternblut- zucker	T ₃ -Wert	Erbliche Belastung	"Big babies"
1. Walter Sch.	49	seit dem 29. LJ.	74 mg%	- 0,1	nein	entfällt
2. Dieter S.	12	seit dem 9. LJ.	78 mg%	- 2,55	nein	entfällt
3. Käthe Sch.	52	seit dem 47. LJ.	82 mg%	- 9,2	nein	keine Geburt
4. Elisabeth J.	65	seit dem 62. LJ.	108 mg%	- 0,05	nein	keine Geburt
5. Anneliese E.	30	seit dem 26. LJ.	156 mg%	+ 0,2	I. Grades	ja - zwei
6. Helga B.	34	seit dem 32. LJ.	101 mg%	- 0,9	I. Grades	ja - ein
7. Käthe V.	40	seit dem 37. LJ.	77 mg%	- 4,85	I. Grades	nein-3Geburten
8. Gertrude H.	45	seit dem 34. LJ.	81 mg%	- 4,8	I. Grades	nein-2Geburten

Tab. VIII

Klinische Befunde der Nekrobiosis lipidica-Patienten der Gruppe B zum Zeitpunkt der Nachuntersuchung

mg %

Abb. III



iv.-Tolbutamid-Test

Name:

M. N.

Geburts-
datum:

5.6.1937

Größe: 166 cm Gewicht: 89 kg

Blutzuckerwerte

Bestimmungsmethode:

Hareoorn-Hensen

nüchtern:	156	mg%
nach 20 min	144	mg%
nach 30 min	142	mg%
nach 40 min	141	mg%
nach 60 min	129	mg%

Ausrechnung:

10 min = -0,03 cm

20 min = -0,00 cm

30 min = +0,15 cm

40 min = +0,12 cm

50 min = +0,06 cm

T₃ = + 0,2

Test-Beurteilung: ☐ normal ☒ pathologisch ☒

durchgeführt mit 20ml Protargin iv.-Test-Ampullen

am: von:

Abb. III Pathologischer T₃-Wert + 0,2

iv.-Tolbutamid-Test

Abb. IV

mg %

200—

Name:

N.N.

Geburts-
datum:

20.5.07

Größe: 158 cm Gewicht: 54 kg

Blutzuckerwerte

Bestimmungsmethode:

Hagedorn-Jensen

nüchtern:	82	mg%
nach 20 min	43	mg%
nach 30 min	37	mg%
nach 40 min	42	mg%
nach 60 min	64	mg%

Ausrechnung:

10 min	= -1,0	cm
20 min	= -2,3	cm
30 min	= -2,7	cm
40 min	= -2,0	cm
50 min	= -1,2	cm

T₃ = -9,2

Test-Beurteilung: normal $\oplus$

pathologisch $\bigcirc$

20ml Rastinon

durchgeführt mit iv.-Test-Ampullen

am: von:

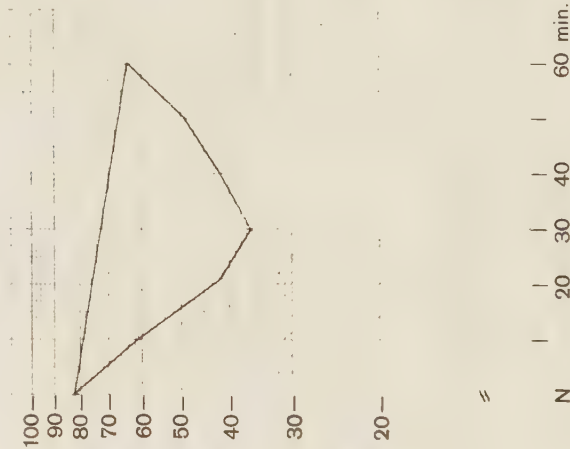


Abb. IV Normaler T₃-Wert - 9,2

5.2.4 Für einen Prädiabetes suspek- te Symptome

Darunter versteht man Patienten mit anamnestisch erblicher Belastung mit Diabetes mellitus und bei weiblichen Personen Geburten von "Big babies". Betrachtet man die Patienten der Gruppe B unter diesem Gesichtspunkt, so findet sich bei vier der acht Probanden eine erbliche Belastung bezüglich des Diabetes in der Familie. Dabei zeigt sich eine Belastung "ersten Grades", nämlich von Seiten eines Elternteils bei allen vier Kranken. Die Ermittlung des T_3 -Wertes dieser vier Kranken erbringt in zwei Fällen einen pathologischen, in den beiden übrigen einen normalen Befund (Tab. VIII). Zusätzlich geben die beiden Frauen mit einer erblichen Belastung bezüglich des Diabetes mellitus und einem pathologischen T_3 -Wert an, daß sie besonders große und schwere Kinder (Big babies) geboren haben (Tab. VIII). Die übrigen Patienten der Gruppe B weisen keine Symptome auf, die für einen Prädiabetes suspekt gewertet werden.

6. BESPRECHUNG DER ERGEBNISSE

In den Jahren 1947 bis 1970 wurden an der Mainzer Universitäts-Hautklinik 18 Patienten mit einer histologisch gesicherten Nekrobiosis lipoidica behandelt. Bei 10 dieser Kranken war ein klinisch manifester Diabetes mellitus bekannt, während die übrigen acht Personen bis zum Zeitpunkt der Nachuntersuchung keine erhöhten Nüchternblutzuckerwerte aufwiesen. Die Probanden wurden entsprechend dem Nüchternblutzuckerwert bei der Erstuntersuchung in zwei Kollektive unterteilt: Gruppe A: 10 Fälle mit klinisch manifestem Diabetes mellitus bei der Erstuntersuchung; Gruppe B : 8 Fälle ohne Nachweis eines Diabetes mellitus bei der Erstuntersuchung.

Hinsichtlich der Lokalisation der Nekrobiosis lipoidica fand sich zwischen den beiden Untersuchungsgruppen A und B kein Unterschied. Abgesehen von zwei Ausnahmen (Probanden 3 und 8 der Gruppe A) mit Krankheitsherden am Handrücken und Ellenbogen, waren stets die Unterschenkelstreckseiten befallen. Diese Befunde stimmen weitgehend mit den in der Literatur als typisch angegebenen Lokalisationen überein (Boldt 1939, Heite und Scharwanke 1959). Auch hinsichtlich der Zahl und Größe der Einzelherde und ihrem makroskopischen Aussehen zeigten sich in den beiden Untersuchungsgruppen keine wesentlichen Unterschiede. Die mikroskopischen Untersuchungen erbrachten in Gruppe A und B bezüglich der charakteristischen Merkmale einer Nekrobiosis lipoidica weitgehendste Übereinstimmung: Nekrobiose, Fettablagerung und Gefäßveränderungen. Ähnliche Untersuchungsergebnisse sind aus der Literatur bekannt (Ruszczak 1966,

Missmahl und Riemann 1968, Siperstein, Unger und Madison 1968), wo stärkere Gefäßläsionen in erkrankten Hautbezirken bei bestehendem Diabetes mellitus als bei Nichtdiabetikern festgestellt wurden.

Die eigenen Ergebnisse bezüglich der Geschlechts- und Altersverteilung ergeben folgendes Bild.

Von den insgesamt 18 Patienten sind 14 weiblichen und 4 männlichen Geschlechts. Auch nach der Untergliederung in Patienten mit klinisch manifesten Diabetes mellitus und bisher fehlendem Diabetesnachweis ergibt sich in jeder Gruppe ein Überwiegen der weiblichen Probanden (Gruppe A: acht Frauen, zwei Männer; Gruppe B: sechs Frauen und zwei Männer). Wegen der kleinen Patientenzahl läßt sich aus diesen Ergebnissen keine statistische Signifikanz ableiten, es scheint aber zuzutreffen, daß das weibliche Geschlecht häufiger an einer Nekrobiosis lipoidica erkrankt als das männliche. Trotz der viel größeren Vergleichskollektive der Literatur findet sich dort keine einheitliche Stellungnahme. So ergaben die Untersuchungen bei Heite und Scharwanke (1959) bei 180 Fällen 80 % weiblichen Anteil, während das Verhältnis bei Smith (1956) mit 3 : 1 zu Lasten des männlichen Geschlechts ging. Die Altersverteilung des Gesamtkrankengutes ergibt folgende Zahlenwerte: bis zum 20. Lebensjahr erkrankten zwei Personen an einer Nekrobiosis lipoidica, zwischen dem 21. und 40. Lebensjahr zehn und zwischen dem 41. und 60. Lebensjahr weitere sechs.

Betrachtet man die zehn Nekrobiosis lipoidica Kranken mit klinisch manifesten Diabetes mellitus gesondert, so ergibt sich folgende Ver-

teilung: Bis zum 20. Lebensjahr eine Erkrankung, zwischen dem 21. und 40. Lebensjahr fünf und zwischen dem 41. und 60. vier. Bei Smith (1956) war die Altershäufigkeit in den mittleren Jahrgängen anzutreffen, während bei Knoth (1955) die Altersverteilung eine Früh- und Späthäufigkeit aufwies, im ersten Fall um das 30. Lebensjahr, im zweiten Fall um das 50. Lebensjahr.

Die Überprüfung eines möglichen Zusammenhanges zwischen Dauer und Schweregrad des Diabetes mellitus und dem Auftreten einer Nekrobiosis lipoidica erbrachte folgende Ergebnisse: Bis zum 20. Lebensjahr ist der Diabetes mellitus bei zwei Personen klinisch manifest geworden, von denen eine Person auch bereits an einer Nekrobiosis lipoidica erkrankt war. Zwischen dem 21. und 40. Lebensjahr wird bei sieben weiteren Personen ein Diabetes mellitus manifest. In diesem Zeitintervall erkrankten fünf weitere Diabetiker an einer Nekrobiosis lipoidica. Nach dem 4. Lebensjahrzehnt wird noch ein weiterer Diabetes mellitus erkannt, während vier weitere Diabetiker an Nekrobiosis lipoidica erkranken. Diese Ergebnisse zeigen, daß bei 9 von 10 der Patienten erst nach mehrjähriger Diabetes mellitus-Dauer eine Nekrobiosis lipoidica auftritt (Tab. V). Demgegenüber kann für eine Abhängigkeit der Nekrobiosis lipoidica vom Schweregrad des Diabetes mellitus in unserem Krankengut kein Anhalt gefunden werden. Im Schrifttum finden sich hierzu eine Reihe z.T. sich widersprechender Ansichten. So vertreten Oppenheim (1930), Urbach (1932) und Boldt (1939) die Auffassung von einer direkten Abhängigkeit der Nekrobiosis lipoidica vom Schweregrad des Diabetes mellitus, während Michelson und Laymon (1957), Schuermann (1938) und Camerini - Dalvalos (1963) dieses bestreiten.

Hinsichtlich einer therapeutischen Beeinflussung des Diabetes mellitus und einer damit verbundenen Besserung oder Abheilung der Nekrobiosis lipoidica wird bei den eigenen Fällen in Ermangelung einer gut dokumentierten, langfristigen Beobachtung keine befriedigende Antwort gefunden. Zu dieser Frage äußern sich Gottron (1938), Sprafke (1941) und Pflieger und Schwarz (1956) in dem Sinne, daß sie Abblassung beziehungsweise Ausdehnung der Nekrobiosis lipoidica je nach Erfolg oder Mißerfolg in der Behandlung des Diabetes mellitus beobachtet hätten. Das mehrjährige Weiterbestehen der Nekrobiosis lipoidica trotz ärztlicher Überwachung des Diabetes mellitus mit zufriedenstellender Stoffwechselbilanz, legt aber nahe, daß durch die Diabetes-Therapie zumindest keine Rückbildung der Nekrobiosis lipoidica zu erreichen ist.

Die Gruppe B umfaßt Patienten mit einer Nekrobiosis lipoidica, bei denen zum Zeitpunkt der dermatologischen Ersterfassung mit der Nüchternblutzuckerbestimmung keine pathologische Erhöhung des Blutzuckerspiegels nachzuweisen war. Die Untersuchungen dieser Gruppe bringen gegenüber der Gruppe A bezüglich des morphologischen Zustandsbildes der Nekrobiosis lipoidica und der Alters- bzw. Geschlechtsverteilung keine auffallenden Abweichungen.

Auf das Bestehen einer Nekrobiosis lipoidica ohne Nachweis eines Diabetes mellitus wird immer wieder hingewiesen (Goldsmith 1935, Michelson und Laymon 1936 und 1957, Schuermann 1939, Staudisch und Troy 1960). Andererseits konnte bei solchen Patienten auch gezeigt werden, daß durch verfeinerte Methodik, z.B. eines Cortison-Glucose-Toleranz-Testes (Komisaruk 1964) pathologische Kohlehydrat-

stoffwechselbefunde zu erheben sind. Narva, Benoit und Ringrose (1965) konnten nachweisen, daß erst unter Stress-Situation ein vorher normaler Glucose-Toleranz-Test bei Nekrobiosis lipoidica-Trägern pathologische Werte aufweist.

Aus dieser Überlegung heraus werden die Patienten der Gruppe B einem i.v. Tolbutamid-Test unterzogen. Mit dem Tolbutamid-Test läßt sich bereits eine latent-diabetische Stoffwechsellage erfassen, insbesondere, wenn man zur besseren Trennschärfe zwischen latenten Diabetikern und Gesunden die Auswertung nach dem indirekten Validitätsnachweis von Lange und Knick (1964) vornimmt. Der nach diesem Verfahren ermittelte T_3 - Wert stellt dabei den Grenzwert dar zwischen Kohlehydratstoffwechsel-Kranken und -Gesunden.

Bei den acht Patienten der Gruppe B finden wir auf diese Weise vier mit pathologischen T_3 - Werten. Diese Ergebnisse aber bedeuten, daß es sich bei diesen Kranken nach der heute gültigen Einteilung der Diabetes-Stadien um einen latenten Diabetes handelt.

Aus dem Schrifttum geht hervor, daß eine große Anzahl von Autoren die Meinung vertritt, diabetogene Komplikationen könnten schon zu einem Zeitpunkt auftreten, wo der Diabetes selbst noch nicht nachweisbar sei (Unger und Madison 1958, Antoniadou 1962, Mc.Kenzie 1962, Camerini-Dalvalos 1963).

Elektronen-, polarisationsoptische und lichtmikroskopische Beobachtungen der letzten Jahre weisen darauf hin, daß die Mikroangiopathien des Diabetikers bereits in geringerem Ausmaß in der prädiabetischen Phase angetroffen werden können (Camerini-Dalvalos u.Mitarb. 1963,

Missmahl und Riemann 1968). Dabei spielen sich die hauptsächlichsten Veränderungen an den Basalmembranen der Capillaren ab, die Einlagerungen und Dickenzunahme aufweisen. Camerini-Dalvalos u. Mitarb. (1963) fanden bei der elektronenmikroskopischen Untersuchung von Gingivabiopsien von Prädiabetikern (keine pathologischen Belastungsproben, jedoch mit hereditärer Disposition) eine erhöhte Konstriktion der Capillaren gegenüber "Nichtdiabetikern". Ein weiterer auffälliger Unterschied bestand in der Separation und Expansion einiger Endothelzellen aus ihrem Verband in der Basalmembran der Venolen.

Dieterle (1969) spricht von einer metabolischen und einer genetischen Theorie bei seinen Untersuchungen über die Pathogenese des Diabetes mellitus. Nach Chazan, Eliashar (1964) und Ditschuneit (1965) sollen erbliche Belastung und Makrosomie als suspekt auf einen Prädiabetes gewertet werden. Auf die eigenen Fälle bezogen suchen wir bei den Patienten der Gruppe B nach derartigen Symptomen und finden dabei in vier von acht Fällen eine erbliche Belastung 1. Grades. Zwei dieser "erblich Belasteten" weisen zudem einen pathologischen T_3 - Wert auf und sind Mütter sogenannter "Big babies". Zählt man zu diesen "belasteten" Probanden die bei den übrigen Patienten mit einem pathologischen T_3 - Wert hinzu, so verbleiben aus der Gruppe B zwei Fälle, denen wir auf Grund unserer Untersuchungsmethoden derzeit keine Störung des Kohlehydratstoffwechsels anlasten können.

Danach erhebt sich wiederum die Frage nach den Beziehungen zwischen Nekrobiosis lipoidica und Diabetes mellitus.

Es liegt deswegen nahe zu vermuten, daß bei jedem Patienten mit einer Nekrobiosis lipoidica bei entsprechend langer Kontrollzeit und verfeinerten Untersuchungsmethoden, eine diabetische Stoffwechsellage gefunden werden kann.

Betrachtet man abschließend nochmals die zeitlichen Zusammenhänge bei der Manifestation einer Nekrobiosis lipoidica und eines Diabetes mellitus, so ergibt sich für die Gruppe A aus den anamnestischen Angaben, daß der Diabetes mellitus in 9 von 10 Fällen vor dem Bekanntwerden der Nekrobiosis lipoidica bestand. Aus der Gruppe B können derzeit für 4 von 8 Kranken die Manifestationsfolge Nekrobiosis lipoidica, dann Diabetes mellitus festgestellt werden. Zwei weitere Patienten dieser Gruppe haben noch keinen Diabetes mellitus, weisen zumindest aber eine familiäre Belastung auf.

7. ZUSAMMENFASSUNG

Die Beziehungen zwischen Nekrobiosis lipoidica und Diabetes mellitus wurden an Hand von 18 Fällen untersucht. Diese Fälle waren in einem Zeitraum zwischen 1947 und 1970 an der Mainzer Universitäts-Hautklinik registriert worden. In zehn Fällen wurde zum Zeitpunkt der Erstuntersuchung ein klinisch manifester Diabetes mellitus vorgefunden. Von den verbleibenden acht Probanden wies einer bei der katamnestischen Untersuchung bereits einen erhöhten Nüchternblutzuckerwert auf. Diese acht Personen wurden dem Tolbutamid-Test unterzogen. Dabei ergab sich bei vier Patienten ein pathologischer T_3 - Wert, der nach heutiger Auffassung das Vorliegen eines latenten Diabetes beinhaltet. Zwei weitere Kranke sind erblich mit einem Diabetes mellitus belastet, zeigen derzeit aber noch normale T_3 -Werte. Fünf von 18 Patienten erkrankten somit vor einem Diabetes mellitus an einer Nekrobiosis lipoidica. In wie weit bei entsprechend langer Nachbeobachtung bei jedem Nekrobiosis lipoidica-Träger ein Diabetes mellitus manifest wird, müssen weitere Verlaufsuntersuchungen ergeben.

LITERATURVERZEICHNIS

- Antoniades, H.N., : Studies on the state of insulin on blood.
J.A. Bougas, New Engl. J.med. 267, 953-957, (1962)
H.M. Pyle,
R. Camerini-Dalvalos and
K. Gundersen
- Boldt, A. : Zur Kenntnis der Nekrobiosis lipoidica
("diabeticorum").
Arch.Derm.Syph.(Berlin) 179, 74-119,
(1939)
- Brehm, G. und : Dermatologische Erkrankungen bei
M. Sanei Diabetes mellitus.
Med.Klin. 63, 201-208, (1968)
- Camerini-Dalvalos, R.A. : Intern.Diabetes Federation fifth Congres,
Biochemical and histological aspects of
prediabetes.
657-668, Toronto 1965
- Camerini-Dalvalos, R.A.,: Preliminary observations on subjects
J.B. Caulfield, with prediabetes.
O. Xozano-Castaneda, Diabetes 12, 508-512, (1963)
S.Naldijan and
A. Marble
- Chazan, B.I. and : Small blood vessel changes and the chy-
Y. Eliashar lomicron count in mothers of big babies.
Diabetes 13, 291-293, (1964)
- Constam, G.R. and : The intravenous Tolbutamid response test
J.P. Habicht in the diagnosis of diabetes mellitus.
IV Congr. de la Fédération Intern.
du Diabète, Genève, 1961.
- Corti, R.N. : Necrobiosis lipoidica diabetica
Rev. Argent.Dermato-Syphilol.
39, 208-211, (1955)
- Corti, R.N. and : Necrobiosis lipoidica diabetica
A.A. Cordero (Forme abscedada).
Rev.argent.Dermato-sifilol.
39, 208-211, (1955)

- Denk, R. : Insulinantikörper bei einem Diabetiker mit Nekrobiosis lipoidica
Arch.klin.exp.Derm. 220, 329-333, (1964)
- Dieterle, P. : Pathogenese und Therapie der diabetischen Angiopathie
Med.Klin. 2, 55-59 (1969)
- Ditschuneit, H. : Der Prädiabetiker
Dtsch.med.Wschr. 90, 1925-1931 (1965)
- Dowling, G.B. : Necrobiosis lipoidica diabetorum
Proc. 10 th. International Congr. of Dermat., London, 459 (1953)
- Dowling, G.B. and E. Wilson Jones : Atypical (anular) necrobiosis lipoidica of the face and scalp.
Arch.Derm. (Chicago) 135, 11-26 (1967)
- Goldsmith, W.N. : Showed a case of necrobiosis lipoidica.
Brit.J. Dermat. 47, 121-122 (1935)
- Gottron, H. : Purpura Majocchi.
Arch.Derm. Syph. (Berlin) 159, 355-467 (1930)
- Gottron, H. : Zur Kenntnis und Pathologie der Dermatitis atrophicans lipoides diabetica, bzw. Nekrobiosis lipoidica diabetica.
Med.Klin. 34, 145-149 (1938)
- Heite, H.J. und H. Scharwanke : Erythema elevatum diutinum, Granuloma anulare, Nekrobiosis lipoidica und Granulomatosis disciformis
Gottron-Miescher.
Arch.Derm.Syph. (Berlin) 208, 260-290 (1959)
- Jilek, M., und Z. Jezková : Immunologische Reaktionen bei Nekrobiosis lipoidica diabetorum.
Dermat.Wschr. 154, 918-922 (1968)

- Mc.Kenzie, A.W. : Carbohydrate studies in necrobiosis lipoidica.
Brit.J.Dermat. 74, 191-197 (1962)
- Knick, B. : Diabetesformen und diabetologische
Namenklaturen.
Dtsch.Ärzteblatt, 64, 2331-2333 (1967)
- Knoth, W. und
H. Fuller : Zur Patho- und Histogenese der Nekro-
biosis lipoidica "diabeticorum"
Arch.Derm.u.Syph. (Berlin) 199,
109-133 (1955)
- Komisaruk, E. : Cortison glucose tolerance test in
Necrobiosis lipoidica.
Arch.Derm. (Chicago) 90, 208-210
(1964)
- Korting, G.W. und
F. Nürnbergger : Necrobiosis lipoidica.
Arch.klin.exp.Dermat. 225, 113-122
(1966)
- Lange, H.G. und
B. Knick : Der indirekte Validitätsnachweis für
ein neues Auswertungsverfahren des
Tolbutamid-Tests.
Med.Klin. 50, 1975-1978 (1964)
- Melin, H. : An atrophic circumscribed skin lesion
in the lower extreme ties of diabetics.
Acta med.scand. suppl. 423 (1964)
- Michelson, H.E. and
C.W. Laymon : Necrobiosis lipoidica.
a) Arch.Derm.Syph. (Chicago)
33, 900 (1936)
b) Arch.Derm.Syph. (Chicago)
34, 321 (1936)
c) Arch.Derm.Syph. (Chicago)
35, 727 u. 968 (1957)
d) Arch.Derm.Syph. (Chicago)
44, 980 (1941)
- Missmahl, H.P. und
J. Riemann : Einfacher Nachweis der Mikroangiopathie
an den Capillaren der Rectumschleimhaut
bei Diabetikern.
Klin. Wschr. 46, 374-376 (1968)

- Muller, S.A. and
R.K. Winkelmann : Necrobiosis lipoidica diabeticorum
histologie study of 98 cases.
Arch.Dermat. (Chicago), 94, 1-7 (1966)
- Narva, M.W.,
F.L. Benoit,
E.J. Ringrose : Necrobiosis lipoidica diabeticorum
Arch.int.Med. 115, 718-722 (1965)
- Oppenheim, M. : Eigentümlich disseminierte Degenera-
tion des Bindegewebes bei einem Diabe-
tiker.
Zbl. Haut- Geschl.krkh. 32, 179 (1930)
- Pfleger-Schwarz, L. : Nekrobiosis lipoidica diabeticorum
Österreich.Dermat. Ges. 13.10.55
Ref.Dermat.Wschr. 133, 303 (1956)
- Ribuffo, A.,
G. Constanzi,
G. Confortini
R. Pozzuoli : Indagini immunologiche Nella Necro-
biosi lipoidica Sinze Diabete Giornale
Italiano di Dermatologia
108, 187-196 (1967)
- Rollins, T.G. and
R.K. Winkelmann : Necrobiosis lipoidica.
Arch.Derm.(Chicago) 82, 537-543 (1960)
- Ruszcak, Z. : Die Rolle des Gefäßsystems in der Patho-
genesis von Hautkomplikationen bei
Zuckerkranken.
Arch.klin. exper. Dermat. 226,
308-317 (1966)
- Scheffler, H. und
H. Hagen : Allergische Hautreaktionen nach Insulin
in Form der Necrobiosis lipoidica.
Med.Klin. 50, 2128-2130 (1956)
- Schuermann, H. : Necrobiosis lipoidica ohne Diabetes.
a) Dermat.Wschr. 107, 820 (1938)
Necrobiosis lipoidica ohne Diabetes.
b) Dermat.Wschr. 108, 687 (1939)
- Siperstein, M.D.,
R.H. Unger,
L.L. Madison : Studies of muscle capillary basement
membranes in normal subjects, diabetic
and prediabetic patients.
J.clin.Invest. 47, 1973-1999 (1968)

- Smith, G. jr. : Necrobiosis lipoidica.
Arch.Derm. (Chicago) 74, 280-285 (1956)
- Sprafke, H. : Beitrag zur Frage der Diabetes Bedingt-
heit der Nekrobiosis lipoidica.
Dermat. Wschr. 112, 185-191 (1941)
- Staudisch, A. und : Necrobiosis lipoidica
G.Troy Arch.Dermat.Syph. (Chicago)
82, 537 (1960)
- Unger, R.H. and : Diabetes detection tests
L.L. Madison Diabetes 7, 455-461 (1958)
- Urbach, E. : Multiple degenerative Gewebsschädi-
gungen der Haut mit extracellulären
Lipoideinlagerungen bei schwerem
Diabetes.
Arch.Derm.Syph. (Berlin), 166,
273-285 (1932).

Herrn Professor Dr. med. R. Denk möchte ich für die Überlassung des Themas und für die unterstützenden Ratschläge bei der Anfertigung der Arbeit herzlich danken.

Herrn Professor Dr. med. G.W. Korting danke ich für die Übernahme des Korreferates und dafür, daß er mir alle Voraussetzungen bot, an seiner Klinik diese Arbeit durchführen zu können.

Lebenslauf

Geboren 1934 am 12. März in Recklinghausen.

Römisch-katholisch getauft als Sohn des Kaufmannes Josef Wüller und seiner Gattin Josefine, geb. Brüse, in Marl Westfalen.

Besuch der Volksschule in Marl und Hollenstede in Niedersachsen.

1947 Beginn der Schulzeit auf dem altsprachlich-humanistischen Gymnasium der Dominikaner zu Vechta in Oldenburg; 1955 Abitur.

Vier Semester rechtswissenschaftliche Studien an der Universität Münster in Westfalen. Medizinstudium an den Universitäten Münster, Freiburg/Brsg., Würzburg, Homburg und Mainz.

Physikum in Homburg, Staatsexamen am 27.1. 1965 in Mainz.

Medizinalassistentenzeit an den Universitätskliniken in Mainz und am Hildegardis-Krankenhaus zu Mainz.

Bestallung als Arzt am 30.4. 1967.

Zwei Jahre Assistenzarzt auf der chirurgischen Abteilung des Hildegardis-Krankenhauses in Mainz.

Seit 1968 verheiratet mit Erika Wüller, geb. Hamel.

März 1969 Geburt einer Tochter, Birgit Christiane.

Seit Juli 1969 behördlich mit l. Wohnsitz gemeldet in Mainz - Bretzenheim.

Seit 1. Juli 1969 Fachausbildung auf der urologischen Abteilung der Städtischen Kliniken in Wiesbaden.

